

WORLD PATENT INFORMATION SERVICE (WPI) (PUBLISHED BY THE EUROPEAN PATENT OFFICE)

(110) Number of the publication [REDACTED]
(130) Kinds of the document C1
(140) Dates of the publication 1997.11.27
(190) Countries of the publication RU M
(210) Registration numbers of the application 50
MEDICINAL PREPARATION FOR VIRAL INFECTION TREATMENT
(220) Dates of application 1992.02.11
(460) Dates of the publication of the formula of the invention 19
(516) Numbers of edition МПК 6
(511) Basic indexes МПК A61K38/21
(511) Basic indexes МПК A61K9/00
The name MEDICINAL PREPARATION FOR VIRAL
INFECTION TREATMENT
(711) Names of the applicant Nauchno-proizvodstvennoe predpriyatie "Trinita"
(721) Names of the inventor Dzhumigo P.A.
(721) Names of the inventor Isaev V.A.
(721) Names of the inventor Pavlova L.A.
(721) Names of the inventor Semenova T.B.
(731) Names патентообладателя Nauchno-proizvodstvennoe predpriyatie
"Trinita"

№2097061. Abstract

FIELD: pharmacy. **SUBSTANCE:** preparation is the combined formula consisting of a mixture of interferon and substance containing 2.2 % polyunsaturated fatty acids, not less, and showing antioxidant property. The latter substance is eiconol that has 28-30 % polyunsaturated fatty acids. Preparation has components at the following amounts: interferon 500000 IU, polyunsaturated fatty acids 0.045-0.08 g. Preparation can be made as rectal capsule or suppository and administrated by rectal route. Preparation can be used for treatment viral, bacterial infections and chlamydiosis and other diseases passing on immunodeficiency background. **EFFECT:** simplified treatment, high antiviral and antiinfectious activity. 5 cl, 3 tbl



(19) RU (11) 2097061 (13) C1

(51) 6 A 61 K 38/21, 9/00

Комитет Российской Федерации
по патентам и товарным знакам

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ
к патенту Российской Федерации

(21) 5036366/14 (22) 11.02.92
(46) 27.11.97 Бюл. № 33
(72) Джумиго П.А., Исаев В.А., Павлова Л.А., Семенова Т.Б.

(71) (73) Научно-производственное предприятие "Тринита"

(56) Вопросы вирусологии.- М.: 1989, N 2, с.180 - 183.

(54) ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

(57) Лекарственный препарат на основе интерферона для лечения вирусных, кламидийных и бактериальных инфекций может быть использован для лечения болезней, протекающих на фоне иммунодефицита. Новизна препарата заключается в том, что он представляет единую лекарст-

венную форму из смеси интерферона и вещества, содержащего не менее 2,2% полиненасыщенных жирных кислот и обладающего антиоксидантными свойствами. В качестве этого вещества может быть использован эйконол, содержащий 28 - 30% полиненасыщенных жирных кислот. Препарат содержит ингредиенты в следующем количестве: интерферон - 500000 МЕ, полиненасыщенные жирные кислоты - 0,045 - 0,08 г. Препарат может быть выполнен в виде ректальной капсулы или свечи и вводится ректально. Создание единой лекарственной формы значительно упрощает процесс лечения при сохранении высокой противовирусной и антиинфекционной активности препарата. 4 з.п. ф-лы, 3 табл.

RU
2097061
C1

RU
2097061
C1



Изобретение относится к фармакологии, в частности к лекарственным препаратам на основе интерферона, и может быть использовано для лечения инфекций, вызванных вирусами, бактериями, хламидиями, простейшими, и протекающими на фоне иммунодефицита.

Известен комплекс отдельных препаратов для лечения вирусных инфекций, состоящий из интерферона, который вводят ректально в виде водного раствора, и витаминов Е и С, которые вводят в виде масляного раствора внутримышечно параллельно с интерфероном (авт. св. СССР N 1530189, кл. А 61 К 45/02, 1988).

Ректальное введение интерферона не вызывает нежелательных побочных явлений в виде тошноты, головокружения, повышения температуры, как это имеет место при внутривенном, внутримышечном или подкожном введении, и способствует быстрому всасыванию препарата, достижению высокой концентрации его в крови, выпадению барьерной функции печени и удлинению его циркуляции в кровяном русле (В.В. Малиновская и др. "Функционирование системы интерферона при различных способах и дозах введения рекомбинантного альфа-2-интерферона". Вопросы вирусологии. 1989, N 2, с. 180 - 183).

Введение параллельно с интерфероном витаминов Е и С - веществ, обладающих антиоксидантными свойствами, приводит к предотвращению значительного нарушения липидного обмена вследствие интенсификации перекисного окисления липидов, нормализации функционирования системы интерферона и, в конечном итоге, интенсивному снижению содержания возбудителя инфекций.

Однако наличие комплекса отдельных препаратов и раздельное их введение больному создает определенные неудобства, усложняет процесс лечения. Кроме того, введение интерферона в виде водного раствора ректально затрудняет точное его дозирование и ведет к потерям при введении препарата из-за возможного затекания водного раствора из прямой кишки в сигмовидную.

Установлено также, что использование в качестве антиоксиданта витамина Е (альфа-токоферола ацетата) приводит в ряде случаев (10 - 20%) к появлению аллергических реакций в виде крапивницы, а введение его внутримышечно в виде масляного раствора приводит в ряде случаев к образованию долго

не рассасывающихся инфильтратов - олеогранулем.

За прототип принят препарат, содержащий генно-инженерный интерферон и выполненный в виде водного его раствора ("Вопросы вирусологии". 1989, N 2, с. 180-183).

Задача изобретения - создание единого лекарственного препарата на основе интерферона, обладающего высокой противовирусной и антиинфекционной активностью для лечения вирусных, хламидийных и бактериальных инфекций и представляющего собой одну лекарственную форму, вводимую одномоментно единым способом.

Сущность изобретения заключается в том, что лекарственный препарат на основе генно-инженерного интерферона, согласно изобретению, дополнительно включает вещество, содержащее не менее 2,2% массы полиненасыщенных жирных кислот и триглицериды, и фосфолипиды - остальное, при следующем содержании компонентов препарата:

Генно-инженерный интерферон, МЕ	500000
Полиненасыщенные жирные кислоты, г	0,045 - 0,08

Установлено, что полиненасыщенные жирные кислоты (высшие карбоновые кислоты с 0 степенью непредельности) обладают антиоксидантными свойствами (Ф.З. Меерсон "Адаптация, стресс и профилактика", М. 1980, с. 227), и потому применение веществ, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты, в смеси с интерфероном в одной лекарственной форме обеспечивает сохранение той же противовирусной активности, которая наблюдается при раздельном введении различными способами интерферона и применяемого до настоящего времени антиоксиданта - витамина Е (альфа-токоферола ацетата). Применение в качестве антиоксиданта вещества, содержащего полиненасыщенные жирные кислоты, фосфолипиды и триглицериды, позволит избежать аллергических осложнений, возникающих при введении альфа-токоферола ацетата.

В качестве вещества, содержащего полиненасыщенные жирные кислоты, может быть использован эйконол.

Эйконол (ТУ 400 СП "А"-1145-118-90) является известным веществом, представляющим собой фракцию липидов, полученную в процессе переработки гидробιονтов.

Эйконол - это маслянистая жидкость, обладающая степенью непредельности 160 - 210 г J₂. Эйконол содержит 28 - 30%

полиненасыщенных жирных кислот и триглицериды, и фосфолипиды - остальное.

При использовании в препарате эйконола на 500000 ME интерферона его добавляют в количестве 0,15 - 0,25 г, что в пересчете на содержание полиненасыщенных жирных кислот составляет 0,045 - 0,075 г.

В качестве вещества, содержащего полиненасыщенные жирные кислоты, может быть использована и другая фракция липидов, полученная в процессе переработки гидробιονтов, со степенью неопределенности 150 - 160 г J₂. Эта фракция, условно названная авторами эйглисолом, содержит 18 - 20% полиненасыщенных жирных кислот и триглицериды, и фосфолипиды - остальное.

Поскольку эйглисол содержит меньший процент полиненасыщенных жирных кислот, чем эйконол, то его добавляют в препарат в количестве большем, чем эйконол, а именно - 0,25 - 0,4 г, что в пересчете на содержание полиненасыщенных кислот составляет 0,05 - 0,08 г.

Предлагаемый препарат может быть выполнен в виде ректальной желатиновой капсулы, при этом, если в качестве вещества, содержащего полиненасыщенные жирные кислоты, используют эйконол, то в препарат добавляют растительное или вазелиновое масло в количестве 1,35 - 1,75 г до стандартной массы содержимого капсулы - 1,5 - 2,0 г.

Предлагаемый препарат может быть выполнен также в виде свечи, при этом, если в качестве вещества, содержащего полиненасыщенные жирные кислоты используют эйконол, то в препарат добавляют любую известную липофильную основу в количестве 0,85 - 3,75 г до стандартной массы свечи - 1,0 - 4,0 г.

Создание единой лекарственной формы, вводимой одномоментно единым способом, включающей интерферон и вещество, содержащее полиненасыщенные жирные кислоты, значительно упрощает процесс лечения и при этом обеспечивает сохранение той же противовирусной активности, которая наблюдается при раздельном введении различными способами отдельных препаратов - интерферона и витамина E.

Выполнение препарата в виде ректальной желатиновой капсулы или свечи позволяет более точно дозировать компоненты, обеспечивает возможность ректального его введения именно в тот отдел кишечника (средний отдел прямой кишки), где обеспечивается наиболее полное всасывание, а также позволяет избежать осложнений, возникаю-

щих при внутримышечном введении масляного раствора.

Кроме того, установлено, что введение в препарат веществ, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты, обладающие антиоксидантными свойствами, предотвращает разрушение молекулярной структуры интерферона, которая наблюдается при манипуляциях, проводимых в ходе приготовления препарата, а также в результате окисления атмосферным кислородом, что, в свою очередь, обеспечивает стабильность интерферона в готовой лекарственной форме.

Для экспериментальной проверки заявляемого препарата в асептических условиях было изготовлено 14 свечей и ректальных капсул из смеси генно-инженерного интерферона с различным содержанием эйконола и эйглисола, и была проверена их противовирусная активность титрованием по общепринятой методике на культуре ткани диплоидных фибробластов человека М-19 (Соловьев В.Д. Интерферонобразование в теории и практике медицины. Медицина, 1981).

Непосредственно перед титрованием высвобождение веществ из свечей и капсул проводили на магнитной мешалке в 10 мл физиологического раствора в течение 15 мин при температуре +37°C.

В качестве индикаторного вируса в процессе титрования использовали вирус энцефаломиокардита мышей.

Результаты проверки препарата с различным содержанием эйконола были следующие (табл. 1).

Результаты проверки препарата с различным содержанием эйглисола были следующие (табл. 2).

Таким образом, опытным путем на культуре клеток было установлено, что для общепринятой дозы интерферона - 500000 ME - оптимальное количество полиненасыщенных жирных кислот в веществах, добавляемых в препарат, составляет 0,045 - 0,08 г. Именно при таком содержании полиненасыщенных жирных кислот препарат обладает максимальной противовирусной активностью. Количество кислот меньше 0,045 г, предположительно, не предотвращает частичного разрушения генно-инженерного интерферона в процессе приготовления лекарственных форм. Количество кислот, большее 0,08 г, предположительно, подавляет биологическую активность интерферона.

Минимальное процентное содержание полиненасыщенных жирных кислот в веществе, добавляемом в препарат, изготавливаемый в виде ректальной капсулы, определено

исходя из максимально допустимой массы содержимого капсулы, составляющей 2,0 г, а также из минимально допустимого количества полиненасыщенных жирных кислот, при котором препарат обладает максимальной противовирусной активностью, составляющего 0,045 г для дозы интерферона в 500000 ME. Минимальное процентное содержание полиненасыщенных жирных кислот от массы содержимого капсулы составляет 2,2%. При введении в препарат вещества, содержащего минимальное количество (2,2%) полиненасыщенных жирных кислот, оно должно быть введено в количестве, равном

ректальной капсулы, т.е. 2,0 г. При использовании вещества, содержащего процент полиненасыщенных жирных кислот, больший минимального, оно добавляется в меньшем количестве, например, при использовании эйглисола, содержащего 18 - 20% полиненасыщенных жирных кислот, он добавляется в количестве 0,25 - 0,4 г, а при использовании эйконола, содержащего 28 - 30% полиненасыщенных жирных кислот, он добавляется в количестве 0,15 - 0,25 г. При этом, при изготовлении ректальных капсул, масса содержимого которых повышает минимальные количества эйконола и эйглисола, в препарат добавляют масло растительное или вазелиновое.

Минимальное процентное содержание полиненасыщенных жирных кислот, добавляемых в препарат, изготавливаемый в виде свечей, определено исходя из максимально допустимой массы свечи 4,0 г, содержащей не менее 2,0 г вещества с полиненасыщенными жирными кислотами жидкой фазы, а также из минимально допустимого количества полиненасыщенных жирных кислот, при котором препарат обладает максимальной противовирусной активностью, составляющего 0,045 г для дозы интерферона в 500000 ME. Минимальное процентное содержание полиненасыщенных жирных кислот от массы упомянутого вещества составляет 2,2%. При введении в препарат вещества, содержащего 4,5% полиненасыщенных жирных кислот, оно должно быть введено в количестве, равном минимально допускаемой массе жидкой фазы вещества, равной 1,0 г, остальное - липофильная основа.

При использовании вещества, содержащего процент полиненасыщенных жирных кислот, больший минимального, оно добавляется в меньшем количестве. Суппозиторий до стандартной массы доводится добавлением липофильной основы.

Таким образом, установлено, что минимальное количество полиненасыщенных жирных кислот, содержащееся в веществе, вводимом в предлагаемый препарат, и для свечей, и для ректальных капсул составляет 2,2% от массы вещества.

В описанном образом была также проверена противовирусная активность препаратов с различным составом ингредиентов, необходимых для приготовления ректальных капсул и свечей, и в различной их комбинации. Ниже приведены результаты проверки (табл. 3).

Как видно из табл. 3, приготовление из интерферона и твердого жира, ведет к снижению биологической активности интерферона, введение же в состав препарата эйконола и эйглисола ведет к его стабилизации, а соединение этой смеси с твердым жиром или растительным маслом не изменяет начальной противовирусной активности этой смеси. Используемые дозы ингредиентов не вызвали изменений токсичного характера фибробластных клеток М-19. При выполнении заявляемого препарата в виде ректальных капсул его готовят следующим образом.

Генно-инженерный интерферон (порошок) в количестве 500000 ME растворяют в 0,15 - 0,25 г эйконола или 0,25 - 0,4 г эйглисола (маслянистые жидкости), добавляя при этом детергент для равномерного распределения интерферона в препарате, например, твин-80 в количестве 0,06 г. Приготовленную массу тщательно перемешивают и добавляют растительное масло, например, подсолнечное, в количестве 1,35 - 1,75 г для эйконола и 1,25 - 1,6 г для эйглисола до конечной массы препарата в 1,5 - 2,0 г, что является стандартной массой содержимого ректальных капсул. Предварительно формируют желатиновые оболочки капсул маканием. Затем оболочки заполняют приготовленной массой и запаивают.

При выполнении заявляемого препарата в виде свечей его готовят следующим образом.

Генно-инженерный интерферон в количестве 500000 ME растворяют в 0,15 - 0,25 г эйконола или 0,25 - 0,4 г эйглисола, добавляя при этом детергент твин-80 в количестве 0,06 г. Приготовленную массу тщательно перемешивают и вливают в расплавленную липофильную основу и разливают в формы.

В качестве основы можно использовать твердый жир в количестве 0,85 - 3,75 г для эйконола и 0,75 - 3,6 г - для эйглисола,

чтобы конечная масса свечи составляла 1,0 - 4,0 г - общепринятая масса ректальных свечей. Температура расплавленной основы

не должна превышать 37 - 40°C для предотвращения разрушения интерферона.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лекарственный препарат для лечения вирусных инфекций, содержащий генно-инженерный интерферон, отличающийся тем, что он дополнительно содержит вещество, содержащее не менее 2,2% от массы полиненасыщенных жирных кислот, фосфолипиды и триглицериды - остальное при следующем соотношении компонентов:

Генно-инженерный интерфе-	500000
рон, МЕ	
Вещество, содержащее полине-	
насыщенные жирные кисло-	
ты, г	0,045 - 0,4

2. Препарат по п.1, отличающийся тем, что в качестве полиненасыщенной жирной кислоты, фосфолипидов и триглицеридов содержит эйглицол при следующем соотношении компонентов:

Генно-инженерный интерфе-	500000
рон, МЕ	
Эйглицол, г	0,25 - 0,4

3. Препарат по п.1, отличающийся тем, что в качестве полиненасыщенной жирной кислоты, фосфолипидов и триглицеридов содержит эйконол при следующем соотношении компонентов:

Генно-инженерный интерфе-	500000
рон, МЕ	
Эйконол, г	0,15 - 0,25

4. Препарат по п.3, отличающийся тем, что он выполнен в виде ректальной желатиновой капсулы.

5. Препарат по п.3, отличающийся тем, что он выполнен в виде свечи.

Таблица 1

Количество генно-инженерного интерферона в МЕ	Количество эйконола в г	Кол-во полиненасыщенных жирных кислот, входящих в состав эйконола в г	Противовирусная активность препарата в МЕ
500 000	0,1	0,01	250 000
500 000	0,15	0,045	500 000
500 000	0,2	0,06	500 000
500 000	0,25	0,075	500 000
500 000	0,3	0,09	250 000
500 000	0,4	0,12	250 000
500 000	0,7	0,21	60 000

Таблица 2

Количество генно-инженерного интерферона в МЕ	Количество эйконола в г	Кол-во полиненасыщенных жирных кислот, входящих в состав эйконола в г	Противовирусная активность препарата в МЕ
500 000	0,15	0,03	250 000
500 000	0,25	0,05	500 000
500 000	0,3	0,06	500 000
500 000	0,4	0,08	500 000
500 000	0,5	0,1	250 000
500 000	0,6	0,12	250 000
500 000	0,7	0,14	250 000

Таблица 3

Состав препарата	Количество ингредиентов	Противовирусная активность препарата
1	2	3
Генно-инженерный интерферон (гаммаферон, резаферон, реалферон) в растворе	500 000 МЕ	500 000 МЕ
Генно-инженерный интерферон эйконол	500 000 МЕ 0,2 г	500 000 МЕ
Генно-инженерный интерферон эйконол	500 000 МЕ 0,2 г	500 000 МЕ
твин-80	0,06 г	
твердый жир	2,8 г	
Генно-инженерный интерферон эйконол	500 000 МЕ 0,2 г	500 000 МЕ
твин-80	0,06 г	
растительное масло	1,8 г	
Генно-инженерный интерферон эйглицол	500 000 МЕ 0,3 г	500 000 МЕ
Генно-инженерный интерферон эйглицол	500 000 МЕ 0,3 г	500 000 МЕ
твин-80	0,06 г	
твердый жир	2,7 г	
Генно-инженерный интерферон эйглицол	500 000 МЕ 0,3 г	500 000 МЕ
твин-80	0,06 г	
растительное масло	1,7 г	
Генно-инженерный интерферон твин-80	500 000 МЕ 0,06 г	500 000 МЕ
твердый жир	3,0 г	
Эйконол	0,2 г	
твин-80	0,06 г	
твердый жир	2,8 г	
Таин-80	0,06 г	
твердый жир	3,0 г	
Твердый жир	3,0 г	

Заказ *510* Подписное

ВНИИПИ, Рег. ЛП № 040720

113834, ГСII, Москва, Раушская наб..4/5

121873, Москва, Бережковская наб., 24 стр. 2.

Производственное предприятие «Патент»